

Die Beeinflussung
der experimentellen Tuberkulose der weißen Maus
mit Cortison, STH
und wachstumswirksamer Fraktion aus Plazenten

von

DIETER BERNBECK

1957

Aus dem Pathologischen Institut
der
Johannes Gutenberg - Universität
Mainz

Direktor: Prof. Dr. F. Klinge

+++++

DIE BEEINFLUSSUNG DER EXPERIMENTELLEN TUBERKULOSE DER
WEIBEN MAUS
MIT CORTISON, STH UND WACHSTUMSWIRKSAMER FRAKTION
AUS PLAZENTEN.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg-Universität
Mainz



vorgelegt von
Dieter Bernbeck

1957

Dekan: Professor Dr. U. Köttgen
Referent: Professor Dr. H. Fassbender
Correferent: Professor Dr. F. Klinge

Datum des Diploms 13. Nov. 1957

Meiner Mutter 
gewidmet

Herrn Prof. Dr. Fassbender möchte ich an dieser Stelle danken für die Überlassung des Themas und seine wertvollen Hinweise.

Herrn Doz. Dr. Gillissen danke ich für die Aufbereitung des Infektionsmaterials und die Infizierung der Versuchstiere, den technischen Assistentinnen Fräulein Hammer und Fräulein Dahm für ihre Hilfe bei der Anfertigung der histologischen Praeparate und die Herstellung der Photographien.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1	Einleitung
2	Kurzer Literaturüberblick
4	Beschreibung des Versuchs
7	Ergebnisse
7	Gruppe I
11	Gruppe II
15	Gruppe III
17	Gruppe Ia
20	Gruppe IIa
22	Gruppe IIIa
26	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse
31	Besprechung des Versuchs und der Ergebnisse
35	Zusammenfassung
36	Literaturverzeichnis
38	Lebenslauf

EINLEITUNG

Die Tuberkulose als chronische Infektionskrankheit, deren günstiger oder ungünstiger Verlauf in hohem Maße von der Art und Stärke der entzündlichen Reaktion des Gewebes abhängt, ist in besonderer Weise geeignet für Versuche mit Stoffen, die auf den Entzündungsvorgang eine fördernde oder hemmende Wirkung haben.

Die ungünstige Wirkung des Cortison auf den Verlauf von Infektionskrankheiten ist allgemein bekannt. Vom somatotropen Hormon des Hypophysenvorderlappens (STH) konnte eine günstige Wirkung auf den Verlauf spontaner oder durch Cortison geförderter Infektionen festgestellt werden. (S e l y e I, P. u. S. D u c o m m u n (1)). S e l y e berichtet von Versuchen mit intraperitoneal mit Tuberkelbakterien infizierten weißen Mäusen, bei denen das STH eine günstige Wirkung auf den Verlauf ausübte.

Im Rahmen der Versuche über den Einfluß des STH auf den Verlauf der Tuberkulose und anderer Infektionskrankheiten erschien es lohnend, den Einfluß der wachstumswirksamen Fraktion aus Plazenten auf die Tuberkulose zu untersuchen und ihre Wirkung mit der des ebenfalls wachstumswirksamen STH zu vergleichen.

Es wurden daher auf Anregung von Herrn Doz. Dr. Fassbender Versuche gemacht, die geeignet erscheinen, die Wirkung der wachstumswirksamen Fraktion aus Plazenten mit der Wirkung des STH zu vergleichen, auch in der antagonistischen Wirkung zum Cortison.

KURZER LITERATURÜBERBLICK

Die Literatur über die Wirkung des Cortison auf Entzündungsvorgänge ist zu umfangreich um auch nur in einer Übersicht dargestellt werden zu können. Es sei daher nur herausgestellt, daß bei den in der Literatur beschriebenen Versuchen immer die Beobachtung gemacht werden konnte, daß bei Entzündungen - seien sie durch lebende Erreger, Fremdkörper oder chemische Stoffe hervorgerufen - unter Cortisonbehandlung die entzündliche Exsudation und Zellemigration herabgesetzt, ganz besonders aber die Bildung von Granulationsgewebe gehemmt ist. Im Gegensatz dazu konnte nach Behandlung mit STH eine überaus starke Beteiligung der Fibroblasten an der Entzündung und starke Granulationsbildung beobachtet werden. (S e l y e II, T a u b e n h a u s (2)). In der folgenden von Heilmeyer übernommenen Tabelle sind die für die Entzündung und Infektabwehr wichtigen Vorgänge zusammengestellt, auf die Cortison und STH in antagonistischer Weise einwirken können.

HEMMUNG durch
ACTH u. CORTISON

FÖRDERUNG durch STH
u. unbekannte Faktoren

Bindegewebswachstum
Histiozytenwucherung
Entzündungsgeschehen
Leukozytenemigration
Wundheilung
Endocard- und Gefäßwandreaktion
Allgemeine und lokale Infektoresistenz
Antikörperbildung
Fieber
Blutkörperchensenkung
Eosinophilie
Lymphozytose

Nicht gehemmt wird durch Cortison die Tätigkeit der Phagozyten. (F r i e b e l, M o e s c h l i n, Z u r u k z g l u, G r a b b é).

Prüfungen des STH an Fibroblastenkulturen haben eine Steigerung des Fibroblastenwachstums ergeben (zitiert bei Verzar, Lehrbuch d. inneren Sekretion, 1948). Auf die Bindegewebsbildung kann das STH also unmittelbar einwirken.

Beim Entzündungsgeschehen sind es zahlreiche Faktoren, die in pro- oder antiphlogistischem Sinne beeinflußt werden können,

besonders: die Kapillarpermeabilität
 die Kapillarerweiterung
 der Hyaluronidaseeffekt
 die Leukozytenemigration
 die Bildung von Granulationsgewebe.

Vom Cortison ist die Fähigkeit diese Faktoren zu hemmen nachgewiesen (S e l y e III).

Vom STH ist bekannt, daß es spontane Infektionen, die bei Überdosierung von Cortison entstehen, völlig aufheben kann (S e l y e IV). Bei Ratten, die normalerweise gegen das menschliche Tuberkelbakterium völlig resistent sind, wird die Resistenz durch ACTH (adrenacorticotropes Hormon des Hypophysenvorderlappens) oder Cortison so geschwächt, daß die tuberkulöse Infektion jetzt glatt angeht. Diese durch Cortison künstlich erzeugte Resistenzschwäche kann durch gleichzeitige Gaben von STH völlig aufgehoben werden. Da sich die Ratte normalerweise gegen menschliche Tuberkelbakterien (Tbb) im Zustand der positiven Anergie befindet, das heißt: die totale Abwehr erfolgt ohne sichtbare, morphologisch faßbare Reaktion, kann die Wirkung des STH in diesem Falle nicht auf einer Stimulierung der entzündlichen Vorgänge beruhen. STH scheint aber auch die nicht durch Cortison herabgesetzte, also normale Resistenz, über das normale Maß hinaus zu steigern (S e l y e I). Das könnte unter anderem daran liegen, daß das STH dem durch die Stressorwirkung der Infektionskrankheiten im Überschuß produzierten Cortison entgegenwirkt (S e l y e V).

STH hat auch Einfluß auf die Permeabilität des Bindegewebes. Cortison vermindert die Durchlässigkeit des Bindegewebes bei der Ratte, der Maus und dem Kaninchen. Dies wurde nachgewiesen durch intra- oder subcutane Injektion eines Farbstoffes mit oder ohne Hinzufügung von Hyaluronidase (8). STH ist nach D u c o m m u n in der Lage, die Durchlässigkeit des Bindegewebes zu erhöhen (9). D u c o m m u n konnte bei seinen Versuchen mit Ratten, bei denen er die Wirkung des STH auf durch Überdosierung von Cortison hervorgerufene Infektionen prüfte, diese Erhöhung der Bindegewebsdurchlässigkeit nicht beobachten, stellte jedoch eindeutig eine "antiinfektiöse" Wirkung des STH fest. Die Bindegewebsdurchlässigkeit dürfte demnach für den Verlauf einer infektiösen Entzündung nicht von ausschlaggebender Bedeutung sein. In seiner Arbeit geht D u c o m m u n auch auf die Möglichkeiten ein, daß der "antiinfektiöse" Effekt des STH darauf beruht, daß STH den durch Cortison hervorgerufenen Katabolismus aufhebt. Nach seinen Angaben haben Selye, Salgado und Procopio 1952 eine solche Wirkung des STH auf Katabolismen, die durch subcutane Injektionen von Terpentin oder durch Röntgenstrahlen verursacht sind, nachgewiesen.

D u c o m m u n konnte bei seinen Versuchen eine Abhängigkeit des günstigen Verlaufs der Infektion von der anabolischen Wirkung des STH nicht feststellen.

Über den Mechanismus der entzündungsfördernden Wirkung des STH kam S e l y e (II) zu folgender Auffassung:

ACTH ist ein glucocorticotropes Hormon

STH hat mineralocorticotrope Wirkung - eine Atrophie der Nebennierenrinde beim hypophysektomierten Tier kann jedoch nur durch ACTH aufgehoben werden.

STH erhöht die Sekretion von Mineralocorticoiden und sensibilisiert gleichzeitig das Gewebe für die Wirkung der Mineralocorticoide.

Die Versuche über die entzündungssteigernde Wirkung des STH sind noch nicht abgeschlossen. Es kann jedoch als erwiesen gelten, daß STH auf den Verlauf von Infektionskrankheiten, besonders solcher, bei denen die Beteiligung bindegewebiger Elemente von entscheidender Bedeutung ist (Tuberkulose), eine günstige Wirkung ausübt. Der Grund hierfür dürfte in der festgestellten resistenzsteigernden Wirkung des STH zu suchen sein und in seiner Fähigkeit den Entzündungsvorgang zu fördern.

Mit Plazentaextrakten sind erst sehr wenig Versuche gemacht worden.

L u d a s u. S t ö s s (12) konnten nach Injektionen von Plazentaextrakt (nicht wachstumswirksame Fraktion) im Tierversuch eine Hypertrophie der Zona fasciculata der Nebennierenrinde und eine Hyperämie der Nebennierenrinde und der Hypophyse feststellen. Für diese Veränderungen wird eine Stresswirkung des Extrakts in Betracht gezogen, aber auch ein ACTH-Gehalt desselben, da Foeten einen relativ großen Durchmesser der Nebennierenrinde haben, während nach der Geburt eine gewisse Involution derselben erfolgt.

Nach Einpflanzung von getrockneten Plazentastückchen stellten L u B o i s t e s s e l i n u. d e B r u x (13) um das Implantat starke Fibroblastenwucherungen fest, die um eingepflanzte indifferente Fremdkörper nicht zu finden sind.

BESCHREIBUNG DES VERSUCHS

Sechszunddreißig weiße, männliche, ca. 20 g schwere Mäuse wurden in 3 Gruppen zu je 12 Tieren eingeteilt und 18 Tage lang (auch Sonntags) folgendermaßen behandelt:

Gruppe I erhielt 0,85% NaCl-Lösung (als Grund-u.Kontrollversuch)

Gruppe II erhielt STH

Gruppe III erhielt Wachstumswirksame Fraktion aus Plazenten(WFP)

Von jeder Gruppe wurde eine Untergruppe abgetrennt (Ia,IIa,IIIa) von je 6 Mäusen, die zu der genannten Behandlung noch Cortison erhielten.

Am 2. Tage des Versuchs wurden sämtliche Mäuse intraperitoneal mit Tuberkelbakterien infiziert.

Die zusätzlich mit Cortison behandelten Tiere starben vorzeitig ab. Die übrigen wurden am 18. Tage getötet. Die Mäuse wurden sofort sezziert, Lunge, Herz, Leber, Milz, Niere (Nebenniere) und die Haut der Injektionsstelle entnommen und in 10% Formalinlösung fixiert. Von den Organen wurden Paraffinschnitte von 7,5-10 my Dicke angefertigt. Die Färbung erfolgte mit Hämatoxinilin-Eosin und nach Ziehl-Neelsen.

Art der Applikation und Dosierung

Außer der Infektion wurden sämtliche Injektionen subcutan in eine Hautfalte im Nacken vorgenommen. Das Injektionsvolumen betrug in jedem Falle 0,5 ccm.

Infektion: je Tier 1,0 mg Tb=Stamm H37Rv (4Wochen alte Kultur auf Hohn-Eiernährböden). Intraperitoneale Injektion in 0,5 ccm 1,0% NaCl-Lösung (homogenisiert durch 2 Stunden langes Schütteln auf der Schüttelmaschine; 275 T/Min.).

Cortison: als Cortisonacetat (Dembach-Roussel) in Ampullen zu 10 ccm=250 mg. Davon wurden pro Tier verwendet 0,08-0,1 ccm=2-2,5 mg Cortisonacetat. 0,85% NaCl-Lösung ad 0,5 ccm.

STH: (Farbwerke Hoechst;Op.2) Pro Tier 2 mg der Substanz gelöst in einer Mischung aus gleichen Teilen n/10 HCl und Acetatpufferlösung pH 4,6.

WFP: (Farbwerke Hoechst;Op.11-12.) Pro Tier 2 mg der Substanz gelöst in einer Mischung aus gleichen Teilen n/10 HCl und Acetatpufferlösung pH 4,6.

Von STH und WFP wurde die Lösung der für einen Tag und 12 Tiere benötigten Substanz (24mg) jeweils unmittelbar vor der Injektion hergestellt. Die Menge der HCl-Acetatpuffermischung wurde dabei so bemessen, daß 2 mg der Substanz in 0,25 ccm enthalten sind. Bei den nur mit STH oder WFP behandelten Tieren wurde die Spritze (Rekordspritze mit Einteilung in 1/100 ccm) mit 0,08 % NaCl-Lösung auf 0,5 ccm aufgefüllt, bei den zusätzlich mit Cortison behandelten Tieren mit einer 2-2,5 mg enthaltenden NaCl-Lösung.

Die Infektionsdosis wurde deshalb so hoch gewählt, um trotz der verhältnismäßig kurzen Zeit, die der Tuberkulose zur Ausbildung zur Verfügung stand (16 Tage), zu ausgeprägten anatomischen Befunden zu kommen.

Cortison wurde dosiert in Anlehnung an Selye, der (allerdings nicht infizierte) Ratten mit 10 mg Cortison täglich 12 Tage lang behandelte.

Die Menge von 2 mg stellte sich im Verlauf des Versuchs als zu hoch heraus.

Mit der relativ hohen Dosierung des STH sollte der hohen Infektionsdosis Rechnung getragen werden und dem Umstand, daß die verwendete Substanz sehr schwer löslich und von Fremdstoffen nicht frei ist.

Dasselbe gilt für die wachstumswirksame Fraktion aus Plazenten, von der auch aus Vergleichsgründen die gleiche Dosis von 2 mg gewählt wurde.

ERGEBNISSE

+++++

Gruppe I (Tb-infizierte, unbehandelte Kontrollgruppe)

LUNGE:

=====

Das Lungengewebe ist in seiner Struktur erhalten, jedoch von zellulären Knötchen (ca. 8-9 pro Präparat) durchsetzt. Diese Knötchen liegen meistens an den Bronchiolen und Gefäßen, in geringerer Zahl auch frei im Gewebe. Sie bestehen aus Zellen mit relativ großen, dunklen, teils auch blasseren Kernen und sind mit Leukozyten nur spärlich durchsetzt. Die Alveolensepten erscheinen etwas verdickt und weisen - besonders in hyperämischen Bezirken - eine geringe Erhöhung der Zellzahl auf.

Epithelablösungen konnten bei 2 Fällen in umschriebenen Bezirken und im Bereich einiger Knötchen beobachtet werden.

Hyperämie ist bei allen Fällen vorhanden, jedoch nie über der ganzen Lunge gleichmäßig stark. Starke Hyperämie findet sich oft in pleuranahen Lungenabschnitten.

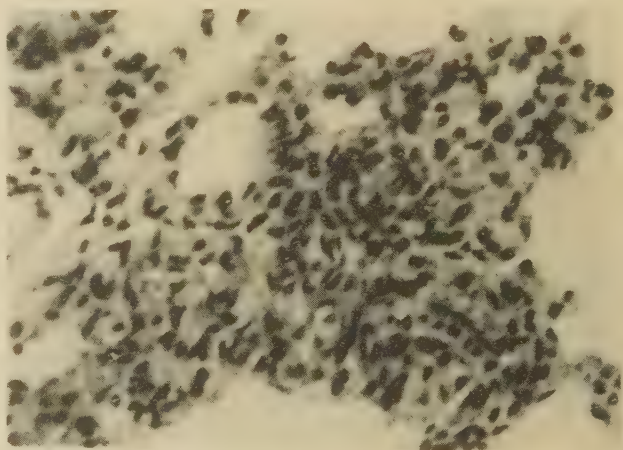
Blutungen in die Alveolen sind bei der Hälfte der Fälle im Gebiet einer starken Hyperämie festzustellen.

Tbb. konnten weder in den Zellknötchen noch im übrigen Lungengewebe gefunden werden. (Teilweise rote Verfärbung des Gefäßinhalts, der normalerweise braun ist bei Ziehl-Neelsen-Färbung.

Abb. 1

Durch Zellreichtum und Verdickung der Septen entstandenes Knötchen in der Lunge

Vergr: 540:1
Z-N-Färbung



LEBER:

=====

Das Lebergewebe selbst zeigt stärkere Veränderungen nur in der Zone unter der Kapsel, in 2 Fällen auch in Bezirken um größere Gefäße. Man sieht hier Leberzellen, deren Kerne pyknotisch sind und deren Plasma eine durchsichtige, schwammige Beschaffenheit hat. Um den Kern ist ein plasmafreier Raum.

Wie die Lunge ist auch das Lebergewebe von kleinen, mehr oder weniger dichten Zellknötchen (durchschnittlich 12 pro Präparat, 2 Präparate sind übersät) durchsetzt. Leukozyten treten in ihnen nur ganz vereinzelt auf. Meistens bestehen sie aus Zellen mit großen, blassen, unregelmäßig begrenzten, ovalen, 1-2 Kernkörperchen enthaltenden Kernen. Stets findet man auch Zellen mit kleinen, runden, dunkelblauen Kernen. Die Zellknötchen liegen an den Zentralgefäßen und zwischen den Zellbalken. In den weniger dichten Zellknötchen sieht man die Trümmer von Leberzellen liegen.

Ganz im Gegensatz zu den Lungenbefunden treten bei der Leber - besonders in 3 Fällen - Tbb. in großer Zahl auf. In den kleinen Zellknötchen sind Tbb. nur vereinzelt zu finden und zwar scheinen sie hier in den Trümmern der Leberzellen zu liegen (Abb.2). Bei 2 Fällen ist ein mehrere Millimeter großer Bezirk nekrotisch und von Fibroblasten durchwachsen (Abb.3). Tbb. sind darin außerordentlich zahlreich. Der Prozeß steht mit einem Zentralgefäß in Verbindung.

Bei einem Präparat fällt eine neben einem Zentralgefäß liegende Gruppe von ca. 6 Leberzellen auf, deren Plasma in der gleichen Weise leuchtend rot gefärbt ist wie die Tbb. Es ist jedoch nur in einer dieser Zellen ein Tb. deutlich erkennbar. Die Wand mancher Gefäße ist mit Thromben belegt.

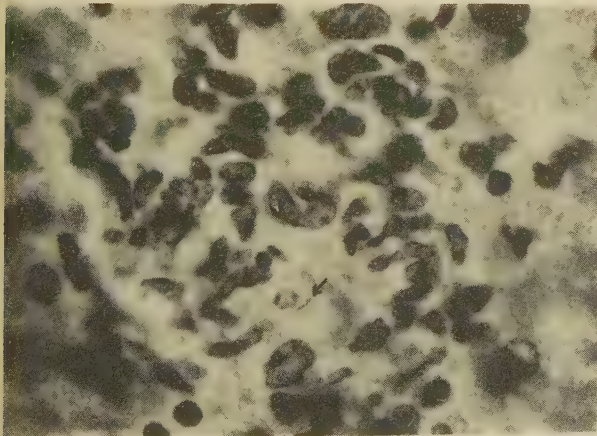


Abb. 2

Leberzellknötchen

Ein Tb. ist im nekrotischen Lebergewebe sichtbar.

Vergr. 1100:1
Z-N-Färbung

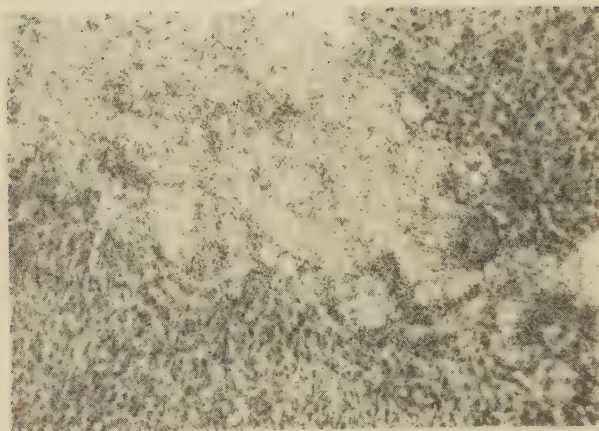


Abb. 3

Nekrotischer, von
Fibroblasten durch-
wachsener, Leberbe-
zirk.

Vergr. 92:1
H-E-Färbung

NIERE:

=====

Bei der Niere findet man regelmäßig Veränderungen, die ihren Sitz vor allem unter der Kapsel, aber auch in zentraleren Nierenabschnitten haben: das Plasma der Tubuliepithelien ist schwammig, ausgefaset und oft hängen nur noch die Kerne an der Basalmembran, teilweise liegen sie auch frei in der Lichtung. Bei der Sektion erschien die Nierenoberfläche an manchen Stellen weißlich.

Infiltrate sind nur bei 2 Fällen vorhanden. Beim einen handelt es sich um 2-3 paravasal liegende Ansammlungen von Lymphozyten und histiogenen Zellen. Beim anderen sieht man vorwiegend kleinzellige Infiltrate an ca. 10 Stellen zwischen den Tubuli.

Tbb.konnten in der Niere nicht gefunden werden.

MILZ:

=====

Die Milz ist groß. Sie reichte bei der Sektion bis in die BLASENGEGEND. Die graue Pulpa weist große, teils konfluierende, die rote Pulpa durchsetzende Follikel auf mit Zellen, deren Kerne teils dunkel und kleiner, teils blasser, größer und etwas oval sind.

Splenozyten sind in mäßiger Menge vorhanden und gleichmäßig im Gewebe verteilt.

In der roten und auch in der grauen Pulpa liegen - meistens zahlreiche - Knötchen aus gewucherten Retikulumzellen, in denen sich vereinzelt Tbb. nachweisen lassen. Auf der oft etwas verdickten und stellenweise von Leukozyten durchsetzten Kapsel liegen meistens kleine, in 2 Fällen auch große Schwielen, in denen sich große Mengen Tbb. befinden, die zum größten Teil in den Fibroblasten der Schwielen liegen. In einem Fall war Nekrose der Kapselauflagerung eingetreten.

HAUT:

=====

Die Haut der Injektionsstelle zeigt nur in 3 Fällen ganz geringfügige entzündliche Veränderungen, die sich als streifige, leukozytenreiche Verdichtungen im subcutanen Fettgewebe, in dem sich winzige Abszesse befinden, darstellen. In einem von den 3 Fällen hat sich um einige von Leukozyten umgebenen Muskelfasern ein bindegewebiges Knötchen gebildet, das neben Leukozyten mit roten körnigen Massen gefüllte Bindegewebszellen enthält. Solche mit leuchtend roten (bei Z-N-Färbung), körnigen Massen gefüllte Zellen sind bei allen Fällen im Corium zu finden. (Abb.4).

In einem Fall sind Muskelveränderungen festzustellen. Der Inhalt der Muskelfaser ist in blaue, körnige Massen umgewandelt, die nur noch vom Sarkolemm umhüllt sind.

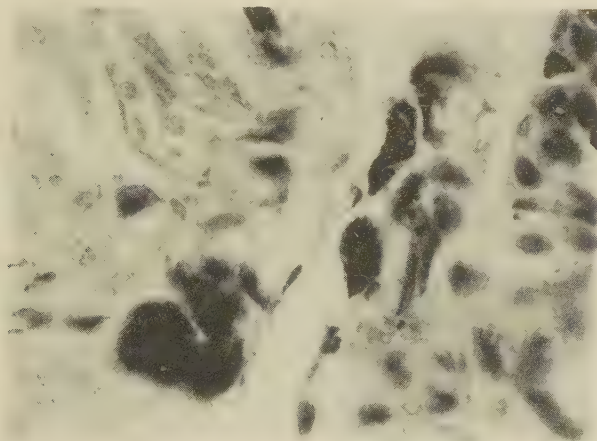


Abb. 4

Vergr. 1100:1
Z-N-Färbung

Erklärung im Text

PARARENALE BEFUNDE:

=====

Das Zellplasma des pararenalen braunen Fettgewebes erscheint bei der H-E-Färbung rot und fein- bis mittelschaumig. Es hat große, dunkle, runde Kerne. Bei der Hälfte der Präparate ist eine kleine Zahl der Zellen von homogener Beschaffenheit des Plasmas. Bei einem Fall ist das Fettgewebe dünn mit Leukozyten infiltriert. Bei einem anderen ist ein bindegewebiges Knötchen zu sehen mit massenhaft Tbb. Es finden sich im pararenalen Fettgewebe in einigen Fällen auch Blutbildungsherde und Lymphknoten.

+++++

Gruppe II (Tb-infiziert, mit STH behandelt)

LUNGE:

=====

Während bei der unbehandelten Kontrollgruppe das Lungengewebe von zahlreichen zellulären Knötchen durchsetzt ist, findet man nach der Behandlung mit STH nur 1-2 Knötchen pro Präparat von der gleichen Art wie bei der Gruppe I. Die Knötchen sind jedoch wesentlich kleiner. In einem Fall trat ein 2x3 mm großer Abszess im basalen Lungenabschnitt auf. Bei 3 Fällen traten in der Nähe der Pleura Atelektasen in größeren Bezirken auf. Die Alveolensepten unterscheiden sich nicht wesentlich von denen der Gruppe I. Die Hyperämie, die bei allen Fällen vorhanden ist, ist stärker und erstreckt sich über die ganze Lunge. Blutungen traten nicht auf. Epithelablösungen finden sich nur im Bereich des Abszesses. Sehr oft sind mit Schleim und abgelösten Epithelien stark gefüllte und zum Teil auch verschlossene Bronchiolen zu sehen.

LEBER:

=====

Nach STH-Behandlung ist das Lebergewebe ebenfalls von Zellknötchen durchsetzt, deren Zahl und Art dieselbe ist wie bei der Gruppe I. Die Leberzellen in den Knötchen sind jedoch oft noch erhalten.

Bei 2 Präparaten konnten Infiltrate um Gallengänge beobachtet werden, vorwiegend leukozytärer Art.

Die Zellveränderungen, die bei der Gruppe I beschrieben wurden, sind auf die Zone unmittelbar unter der Kapsel beschränkt und weniger stark ausgeprägt.

Bei mehreren Fällen zeigt die Kapsel Auflagerungen und ist leukozytär infiltriert.

Tbb. sind nur in den Zellknötchen zu finden, jedoch ist der - aus in ihrer Form nicht mehr erkennbaren Erythrozyten bestehende Inhalt der oft halb thrombosierten Gefäße bei mehreren Fällen leuchtend rot gefärbt (normalerweise braun bei Z-N-Färbung).

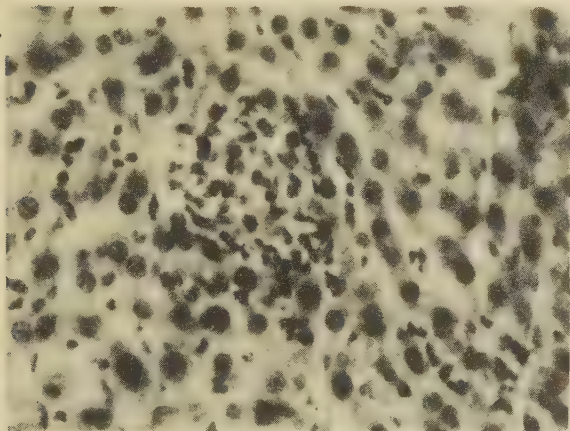


Abb. 5
Zellknötchen in
der Leber. Von einem
Tier der Gruppe II.

Vergr. 520:1
Z-N-Färbung

MILZ:

=====

Die Milz ist groß wie bei der Gruppe I. Graue und rote Pulpa sind nicht scharf voneinander abgegrenzt, sondern - außer in einem Fall - fast völlig miteinander vermischt, jedoch sind einzelne Follikel noch als solche zu erkennen.

Die Splenozyten sind verhältnismäßig zahlreich.

In 4 Fällen sind mehr oder weniger große Retikulumknötchen mit meist zahlreichen Tbb. festzustellen, in einem Fall Nekrosen der Trabekel. Die Retikulumknötchen sind nicht so scharf umschrieben wie die der Gruppe I (Abb.6).

Die Kapsel ist meistens etwas verdickt, stellenweise infiltriert und nach außen unscharf begrenzt.

Auffallend sind bei 2 Präparaten leuchtend rot gefärbte Bezirke, in denen größere Mengen Tbb. liegen, die teilweise eine unscharfe Kontur aufweisen.

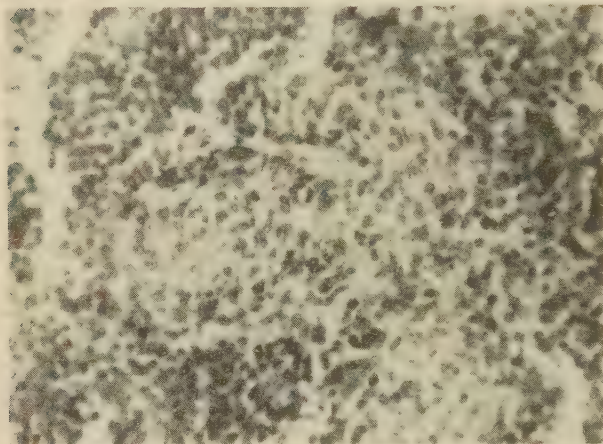


Abb. 6

Retikulumknötchen
in der Milz.
Von einem Tier der
Gruppe I

Vergr. 490:1
Z-N-Färbung

NIERE:

=====

Kleinzellige Infiltrate zwischen den Tubuli und den Henleschen Schleifen fallen bei 2 Fällen auf und zwar in großer Zahl. Die bei der Gruppe I beschriebenen Tubuliveränderungen unter der Kapsel sind auch bei Gruppe II zu finden. Bei 3 Präparaten fallen im Rindengebiet größere Bezirke auf, in denen die Tubuliepithelien gequollen sind und keine Lichtung mehr frei lassen. Bei der Z-N-Färbung sind diese Bezirke eigentümlich rot gefärbt. Einzelne Tubuli fallen durch ihre besonders leuchtend rote Farbe auf.

Einige Tbb-Klümpchen, die sich bei der Anfertigung der Präparate wahrscheinlich aus den Gefäßen gelöst haben, liegen auf dem Schnitt.

PARARENALE BEFUNDE:

=====

Bezirksweise leuchtend rote Färbung bei Z-N-Färbung fällt - bei 3 Präparaten - auch bei den Lymphknoten im pararenalen Fettgewebe auf. In diesen Bezirken finden sich auch Knötchen aus gewucherten Retikulumzellen, in denen Tbb. in großer Zahl liegen. Die Tbb-

haltigen Retikulumknötchen sind auch außerhalb der roten Bezirke anzutreffen.

Mit roten, körnigen Massen angefüllte Zellen wie sie regelmäßig im Corium vorkommen, sind auch in den Lymphknoten.

Das Zellplasma des braunen Fettgewebes ist in 3 Fällen völlig homogen. In den 3 anderen Fällen ist das Gewebe vorwiegend feinschaumig mit einem geringen Anteil homogener Zellen und geht kontinuierlich über in normales, teilweise dünn infiltrierte Fettgewebe.

In einem Fall sind im unmittelbar an der Nierenkapsel liegenden Fettgewebe massenhaft Tbb. enthalten. Dieses Gewebe ist von Fibroblasten dicht durchwachsen.

HAUT:

=====

Bei den mit STH und auch bei den mit WFP behandelten Tieren trat schon früh eine Schwellung und Verhärtung an der Injektionsstelle auf. Während sich bei den mit NaCl-Lösung und Cortison behandelten Tieren die Haut gut ablösen ließ, war sie hier mit den tiefer liegenden Gewebsschichten verbacken und es entleerten sich große Abszesse. Im histologischen Präparat sieht man bei allen Fällen ausgedehnte Abszesse und Nekrosen.

Das bei der Maus zwischen den Schulterblättern liegende braune Fettgewebe erscheint feinschaumig, in großen Bezirken ist das Zellplasma homogen. In ihm finden sich vereinzelt Tbb. und mit roten, körnigen Massen gefüllte Zellen wie sie auch bei dieser Gruppe im Corium reichlich zu sehen sind.

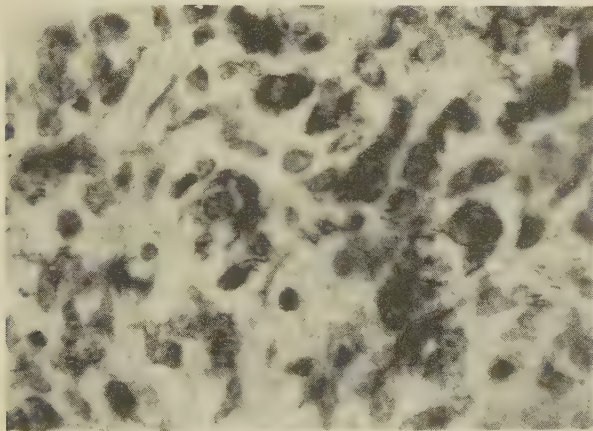


Abb. 7

Pararenales Fettgewebe. Mit Tbb. prall gefüllte Fibroblasten.

Vergr. 1100:1
Z-N-Färbung

Gruppe III

(Tb-infiziert, mit WFP behandelt)

LUNGE:

=====

Der Lungenbefund ist im wesentlichen der gleiche wie bei der Gruppe II. Die Knötchen (ebenfalls nur 1-2 pro Präparat) sind von der gleichen Art wie bei den Gruppen II und I.

Die Alveolensepten sind ebenfalls gering verdickt und besonders im Bereich von Hyperämien zellreicher.

Hyperämie trat bei 4 Fällen in geringer Stärke auf. Blutungen in die Alveolen sind nur bei einem Fall in kleinem Ausmaß zu sehen. Vereinzelte Epithelablösungen sind bei 3 Fällen zu beobachten. Bei 3 Fällen sind in der Nähe der Pleura leichte Atelektasen in kleineren Bezirken.

Bei 2 Fällen sind große Abschnitte der Pleura dicht leukozytär infiltriert.

Keine Tbb.

LEBER:

=====

Die Zahl der Zellknötchen (6 pro Präparat) hat gegenüber den Gruppen I und II um die Hälfte abgenommen. Die Art ist die gleiche wie bei der Gruppe II.

Die Veränderungen unter der Kapsel sind ganz verschwunden. Dafür traten bei 4 Fällen ausgedehnte Nekrosen einzelner Leberläppchen auf, die nicht infiltriert und kaum in Organisation begriffen sind.

Tbb. sind in größerer Zahl nur in einem in Kapselnähe liegenden Knötchen zu finden. (Einige Tbb-Klümpchen liegen auf dem Schnitt

MILZ:

=====

Die Milz ist groß. Die rote Pulpa ist weit stärker mit lymphatischen Elementen durchsetzt als bei den Gruppen I und II. Follikelgrenzen sind in 4 Fällen nicht zu erkennen. In 2 Fällen traten ringförmige um die Follikel liegende Nekrosen auf. In mehreren Fällen sind leichte Veränderungen an der Kapsel festzustellen. Retikulum-k n ö t c h e n sind nur in einem Fall deutlich zu erkennen. Bei den übrigen Fällen sind die Bezirke mit gewucherten Retikulumzellen an den Rändern mit Lymphozyten durchsetzt und nicht scharf abgegrenzt.

Tbb. sind nur ganz vereinzelt und nur im Retikulungewebe anzutreffen.

NIERE:

=====

Bei 2 Fällen finden sich nur 3 bei den übrigen keine kleinzelligen Infiltrate zwischen den Tubuli. In der äußeren Zone der Rinde sind die gleichen Veränderungen anzutreffen wie nach STH-Behandlung. Die Veränderungen der Tubuli contorti erster Ordnung sind weniger ausgeprägt.

Tbb. konnten keine gefunden werden.

PARARENALE BEFUNDE:

=====

Das pararenale Fettgewebe ist in 2 Fällen völlig homogen, in 2 Fällen feinschaumig, in 2 Fällen mittelschaumig. In einem Fall traten Muskelveränderungen in der bereits geschilderten Art auf.

Bei einem Fall kann man einen Lymphknoten beobachten, an dessen Rand sich mit roten, körnigen Massen gefüllte Zellen befinden. In den Retikulumknötchen des Lymphknotens erscheinen die Tbb. dicker, kürzer und fast oval. Ihre Umgebung ist leicht rot gefärbt.

HAUT:

=====

Die Schichten der Haut erscheinen etwas gequollen. Das subcutane Fettgewebe ist sehr zellreich (Leukozyten, Bindegewebszellen, vom Gewebsverband losgelöste, abgerundete Fettzellen mit großen Kernen.) Sehr ausgedehnte und in die Tiefe gehende Abszedierung trat bei allen auf, bei 3 Fällen auch ausgedehnte Nekrosen.

In 2 Fällen finden sich Muskelveränderungen. Die im Corium liegenden, mit roten, körnigen Massen gefüllte Zellen sind auch bei dieser Gruppe in großer Zahl vorhanden.

+++++

Gruppe I a

(Tb-infiziert, mit Cortison behandelt)

LUNGE:

=====

Bei 4 Fällen finden sich keine zellulären Knötchen. Die Alveolen-septen sind verdickt und sehr reich an Zellen, die man zum Teil wegen ihrer polymorphen, segmentierten Kerne als Leukozyten ansprechen kann. Daneben sind auch ortsständige Zellen in auffallend großer Zahl zu finden.

Hyperämie mit relativ starken Blutungen und geringe Epithelablösungen traten bei 5 Fällen auf.

Bei 2 Fällen zeigt das Lungengewebe mehrere (4-7), einige Millimeter große, dicht infiltrierte Bezirke. Die Infiltratzellen - vorwiegend mononucleäre Zellen mit glatten, runden Kernen - liegen in den Alveolen, deren Septen in der Mitte der größeren nur noch angedeutet vorhanden sind. Wegen der scharfen Abgrenzung gegen das umgebende, bei diesen beiden Fällen fast normale, Lungengewebe und der im Zentrum häufig vorhandenen Nekrose dürfte es sich hier um beginnende Abszedierung handeln. Eine Abkapselung fehlt jedoch völlig. (Abb. 8).

Tbb. konnten nicht sicher nachgewiesen werden. In einem Fall liegen im Bindegewebe, das einen Hauptbronchus umgibt und in der Adventitia einer größeren Arterie mit säurefesten, mehr homogenen als körnigen Massen gefüllte Zellen, ähnlich denen im Corium.

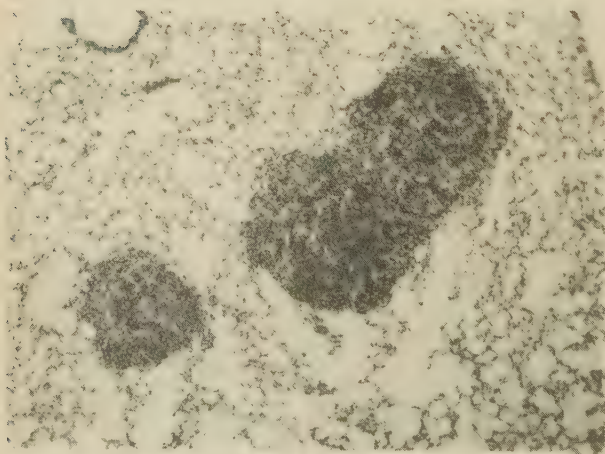


Abb. 8

Zwei kleine infiltrierte Lungenbezirke.

Vergr. 92:1
Z-N-Färbung

LEBER:

=====

Die bei den vorhergehenden Gruppen beschriebenen Veränderungen der Leberzellen direkt unter der Kapsel fehlen. Es sind jedoch fast sämtliche Leberzellen schwammig verändert und viele weisen Vacuolen auf. Bei 2 Fällen zeigen die in den Zellbalken liegenden runden Lücken, daß reichlich Leberfettzellen vorhanden waren. Bei einem Fall ist das Lebergewebe von kleinen, runden Nekroseherden übersät.

Zellknötchen sind keine vorhanden.

Infiltrate sind nur bei einem Fall zu beobachten (ca.7; alle neben einem größeren Gefäß). Sie bestehen aus der gleichen Art von Zellen wie die Lungeninfiltrate.

Tbb. konnten vereinzelt in den Nekroseherden nachgewiesen werden.

MILZ:

=====

Die Milz ist durchschnittlich kleiner als bei den nicht mit Cortison behandelten Tieren. Follikel sind nur in 2 Fällen abgrenzbar.

In Organisation begriffene Kapselauflagerungen mit zahlreichen Tbb. konnten bei 2 Fällen nachgewiesen werden.

NIERE:

=====

Die Niere zeigt sich in 4 Fällen nur wenig verändert. Zerfallene Tubuliepithelien sind nicht gehäuft unter der Kapsel, sondern in teils kleinerer, teils größerer Zahl im Gewebe verteilt anzutreffen. Bei manchen Glomeruli läßt sich kein Spatium erkennen.

Ein Fall zeigt 6 kleinere Infiltrate zwischen den Nierenkanälchen vorwiegend leukozytärer Art. Die Kapillarschlingen der Glomeruli in ihrer Umgebung sind sehr leukozytenreich.

Bei einem Fall traten ca. 10 große Infiltrationsherde auf, die aus mononucleären Zellen und Bakterienkolonien bestehen. Es trat bei dieser Niere eine so starke Blutung auf, daß alle Nierenkanälchen von Blut umspült und auseinander gedrängt wurden.

Einen anderen Fall zeigt Abb. 9.

Tbb. wurden nur vereinzelt in Phagozyten gefunden.

PARARENALE BEFUNDE:

=====

Das pararenale Fettgewebe zeigt in 4 Fällen eine grobschaumige Beschaffenheit, nur in 2 Fällen ist es mehr homogen.

Blutbildungsherde wurden in 3 Fällen angetroffen.

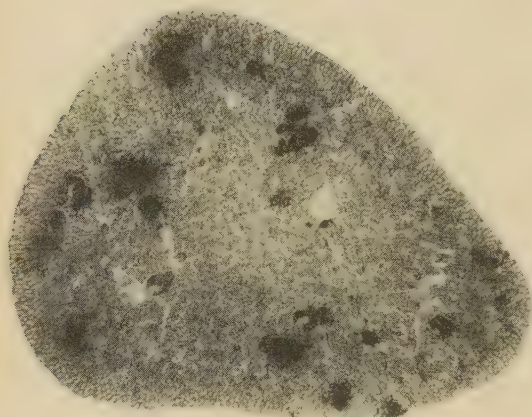


Abb. 9

Nierenquerschnitt.
Bakterienrasen, die
von kleinzelligen
Infiltraten umgeben
sind.

Vergr. 27:1
Z-N-Färbung

HAUT:

=====

Bei der Haut sind nur dünne, meist leukozytäre Infiltrationen des subcutanen Fettgewebes zu finden. Im braunen, meist grobschaumigen Fettgewebe befinden sich bei 2 Fällen mehr oder weniger ausgedehnte Bakterienrasen. In allen Fällen sind im Corium mit roten, körnigen Massen gefüllte Zellen anzutreffen.

HERZ:

=====

Bei dieser Gruppe traten bei einem Fall auch im Herzmuskel Nekrosen und von Bakterienemboli ausgehende, mononucleäre, abszedierende Infiltrate auf.

+++++

Gruppe II a (Tb-infiziert, mit STH und Cortison
behandelt)

LUNGE:

=====

Umschriebene dichte Infiltrate, besonders solcher Art wie bei der Gruppe Ia sind nicht vorhanden. Kennzeichnend sind die sehr stark verdickten, sehr blut- und zellreichen Alveolensepten (Leukozyten und ortsständige Zellen).

Epithelablösungen und Blutungen in die Alveolen traten stellenweise bei allen auf. Bei 2 Fällen ist die Pleura infiltriert, bei einem Fall sind die Alveolen unter der Pleura oedemgefüllt.

Bei einem Fall sind im Bereich des Oberlappens sämtliche Epithelien abgelöst und liegen in den Alveolen. Die Bronchiolen und Alveolen in diesem Bereich sind - besonders am Rande des Bereichs - mit Leukozyten gefüllt (beginnende Abszedierung?). Der Prozess ist nicht scharf umschrieben und die Infiltration nicht so dicht wie bei den Prozessen der Gruppe Ia.

Bei 2 Fällen sitzen ausgedehnte Pilzrasen (Aspergillus) an der Teilungsstelle eines großen Bronchus und eines großen Gefäßes.

Tbb. trifft man vereinzelt frei in den Alveolen an und intrazellulär in den Septen. Im Bereich der Pilzrasen liegen farblose Stäbchen von der gleichen Form und Größe wie Tbb.

LEBER:

=====

Bei 3 Fällen traten durchschnittlich 4 kleine Infiltrate zwischen den Zellbalken auf, die teils aus Leukozyten und fibroblastenartigen Zellen, teils aus mononucleären Zellen bestehen.

Bei einem Fall trat in Kapselnähe ein "Tuberkel" auf mit massenhaft Tbb. (Abb. 10).

Bei einem anderen Fall haben sämtliche Leberzellen eine schwammige Beschaffenheit. Die Gefäße sind teilweise thrombosiert. Drei Fälle sind ohne irgendwelche Veränderungen.

MILZ:

=====

Die Milz ist groß. In 2 Fällen sind rote und graue Pulpa völlig miteinander vermischt. Bei allen Fällen sind leukozytenreiche Zellansammlungen unter der meist verdickten und Tbb-haltigen Kapsel anzutreffen.

Bei einem Fall finden sich Bakterienklümpchen von Nekrosen umgeben und ein ausgedehnter Bakterienrasen unter der Kapsel.

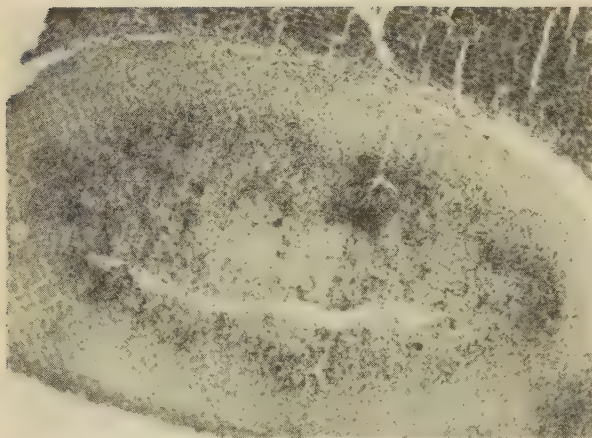


Abb. 11

"Tuberkel" an der
Leber.
Der dunkle Ring um
das nekrotische Zen-
trum besteht vorwie-
gend aus Tbb.

Vergr. 92:1
Z-N-Färbung

NIERE:

=====

Die Veränderungen direkt unter der Kapsel sind geringfügig. In der Rindenzone sind die Nierenkanälchen ohne Lichtung. Infiltrate traten nur bei einem Fall als perivaskuläre Ansammlungen histiogener Zellen auf. Bei dem gleichen Fall sitzt an der Nierenkapsel ein nekrotischer "Tuberkel" mit massenhaft Tbb. Tbb. konnten bei diesem Fall auch vereinzelt in einem Glomerulum und Tubuliepithelien gefunden werden. Mehrere Glomeruli sind ohne Kapselspatium.

PARARENALE BEFUNDE:

=====

Das pararenale Fettgewebe ist ganz feinschaumig, fast homogen. In ihm sind bei 3 Fällen säurefeste, körnige Massen festzustellen. Bei 3 Fällen wurden Blutbildungsherde angetroffen.

HERZ:

=====

Bei einem Fall befinden sich in der Herzmuskulatur mehrere ausgedehnte Infiltrationsherde mit Bakterienrasen.

In einer Muskelfaser liegt ein Gebilde, das Ähnlichkeit hat mit einem sagittalgeschnittenen Schneckenhaus (Parasit?).

HAUT:

=====

Es traten nur geringe, dünne, vorwiegend leukozytäre Infiltrationen des subcutanen Fettgewebes auf. Im braunen - meistens grobschaumigen - Fettgewebe haben sich Bakterienrasen angesiedelt. Die mit säurefesten, körnigen Massen gefüllten Zellen des Corium sind sehr zahlreich.

+++++

Gruppe III a (Tb-infiziert, mit WFP und Cortison behandelt)

LUNGE:

=====

Zellknötchen sind keine vorhanden.

Die Alveolensepten sind nur gering verdickt und von mäßigem Zellreichtum. Manche Alveolen enthalten einige Leukozyten und Oedemflüssigkeit.

Ganz geringe Hyperämie trat bei 4 Fällen auf. Bei 2 Fällen sind die Gefäße teilweise thrombosiert.

Tbb. sind vor allem extrazellulär in den Alveolensepten und auch frei in den Alveolen zu finden.

LEBER:

=====

Zellknötchen traten keine auf. (In einem Fall ein kleines Leukozytenhäufchen neben einem Gefäß).

Kleine, von Fibroblasten dünn durchsetzte Nekroseherdchen sind bei allen Fällen festzustellen, bei einem Fall in sehr großer Zahl, bei den anderen nur vereinzelt.

Die Gefäße sind zum Teil mit Thromben belegt, der Gefäßinhalt ist bei Z-N-Färbung oft leuchtend rot gefärbt.

Tbb. sind in sehr großer Zahl zu finden. Besonders zahlreich sind sie bei einem Fall, wo sie in den v. Kupferschen Sternzellen aber auch im Plasma der Leberzellen liegen. (Abb. 12).

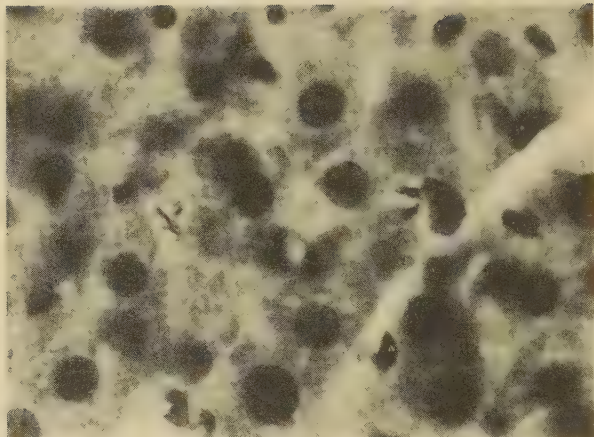


Abb. 12

Tbb. im Plasma
von Leberzellen.

Vergr. 1100:1
Z-N-Färbung

MILZ:

=====

Die Milz ist groß. Die Follikel sind gut abgrenzbar, jedoch ist die rote Pulpa meistens stark von lymphatischen Elementen durchsetzt.

Bei 2 Fällen finden sich in der Kapsel und auch in der Milz selbst Gebilde von der Größe einer Zelle, die in einer ganz dünnen Kapsel kurze, dicke (fast quadratische), rötlich-glasige Partikel enthalten. Ähnliche Gebilde sind in der Leber in der Nähe von Nekrosen zu finden (Abb. 14).

Bei 5 Fällen sind in und unter der Kapsel Ansammlungen von Leuko- und Lymphozyten. "Tuberkel" an der Kapsel sind bei 3 Fällen zu beobachten. Auch bei den übrigen Fällen befinden sich Tbb. in der Kapsel und in der Pulpa.

NIERE:

=====

Infiltrate finden sich in keinem Fall. Die Veränderungen direkt unter der Kapsel sind geringfügig. In der tieferen Rindenzone sind die Nierenkanälchen ohne Lichtung, die Tubuliepithelien sind zum Teil schwammig.

Tbb. sind bei einem Fall in geringer, bei einem anderen Fall in sehr großer Zahl zwischen und in den Tubuliepithelien zu finden. (Abb. 13).

Bei diesem Fall ist das pararenale Fettgewebe von Tbb. ausserordentlich stark befallen und von Fibroblasten dicht durchwachsen. Nur in kleinen Bezirken trat Nekrose ein. Die Tbb. sitzen auch in der Nierenkapsel und es ist anzunehmen, daß sie von da aus in das Nierengewebe eingedrungen sind.

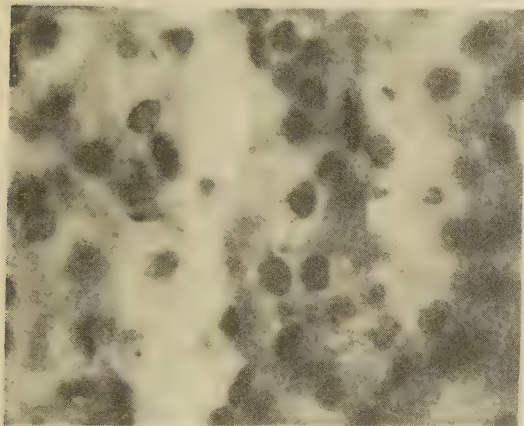


Abb. 13

Tbb. im Plasma einer Nierenepithelzelle.

Vergr. 1100:1
Z-N-Färbung

PARARENALE BEFUNDE:

=====

Das pararenale Fettgewebe ist von feinschaumiger, zum Teil auch homogener Beschaffenheit. Bei 3 Fällen wurden Blutbildungsherde angetroffen. In ihnen und im Fettgewebe finden sich vereinzelt Tbb.

HAUT:

=====

Nur in einem Fall traten Abszesse auf. Bei den übrigen findet man diffuse, teilweise nekrotisierende Infiltration des Fettgewebes und des Corium zum Teil mit Bakterienrasen. Die Schichten sind oft miteinander verbacken.

Bei einem Fall hat sich im Fettgewebe ein Pilzrasen (*Aspergillus*) in großer Ausdehnung angesiedelt.

Das braune Fettgewebe ist teils fein - teils grobschaumig. Mit säurefesten, körnigen Massen gefüllte Zellen sind auch bei dieser Gruppe vorhanden.

Abb. 14

Erklärung im
Text (S.23)

Vergr. 995:1
Z-N-Färbung

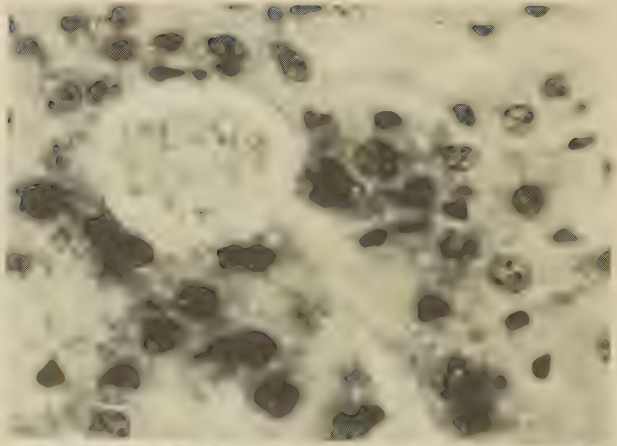


Abb.15 Nebennierenrinde
einer Maus der Gruppe I

Vergr. 200:1



Abb.16 Nebennierenrinde
einer Maus der Gruppe III

H-E-Färbung

ZUSAMMENFASSENDE DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE

Neben Veränderungen, die das Parenchym der Organe selbst betreffen (Nekrosen, schwammige und vacuolenhaltige Zellen) stehen an pathologischen Befunden vor allem die Zellansammlungen im Vordergrund. Sie treten auf in Leber und Lunge in Form der Zellknötchen, unter der Kapsel der Milz, unter der Pleura pulmonalis und im subcutanen Fettgewebe als schmale Streifen.

Zellknötchen (umschriebene, mehr oder weniger dichte Zellansammlungen) in Lunge und Leber und die Knötchen aus gewucherten Retikulumzellen in der Milz sind am zahlreichsten bei der unbehandelten Kontrollgruppe (Gruppe I). In der Lunge sind bei dieser Gruppe die Zellknötchen auch wesentlich größer als bei den anderen Gruppen. Das gewucherte Retikulumgewebe in der Milz hat bei der Gruppe I ausschließlich die Knötchenform. Bei den anderen Gruppen sind die Bezirke mit gewuchertem Retikulumgewebe nicht immer scharf umschrieben.

Nach STH-Behandlung ist die Zahl der Knötchen nur in der Lunge geringer. Es sind nur 1-2 pro Präparat gegen 8-9 bei der Kontrollgruppe.

Bei der Leber änderte sich die Zahl der zellulären Knötchen nur bei Behandlung mit WFP. Sie nahm um die Hälfte ab.

Mehr oder weniger starke kleinzellige Infiltrate zwischen den Nierenkanälchen traten mit Ausnahme der Gruppe III a bei allen Gruppen in 1-2 Fällen auf.

Sehr gering ist die Zahl der Zellknötchen bei Cortisonbehandlung.

Bei ausschließlicher Behandlung mit Cortison traten überhaupt keine Zellknötchen auf, sondern in einigen Fällen pyämische Metastasen in Lunge, Niere und Herz. Die Tiere starben vor Beendigung des Versuchs nach durchschnittlich 8,8 Tagen.

Bei der mit STH und Cortison behandelten Gruppe II a traten nur in der Leber vereinzelt Zellknötchen auf. Pyämische Metastasen findet man bei dieser Gruppe nur im Herzen in einem Fall. Ausgedehnte Pilzrasen sind in der Lunge bei 2 Fällen anzutreffen. Nach durchschnittlich 8,3 Tagen waren die Tiere dieser Gruppe gestorben.

Bei den mit WFP und Cortison behandelten Tieren konnten in keinem Organ Zellknötchen festgestellt werden. Die Tiere starben nach durchschnittlich 11,3 Tagen.

Die Anwesenheit von nicht säurefesten Erregern in den Organen (in großen Mengen, als Bakterienrasen) ist auf die mit Cortison behandelten Gruppen beschränkt. Da sich bei den Tieren dieser Gruppe unter der Haut der Injektionsstelle häufig Bakterienrasen befinden und die Tiere täglich an der gleichen Stelle injiziert wurden, ist es wahrscheinlich, daß die Bakterien von der

Injektionsstelle aus embolisch verschleppt wurden. Die scharfe - bei Cortisonbehandlung eigentlich nicht zu erwartende - Abgrenzung der Lungen- und Nierenprozesse der Gruppe I a dürfte wohl darauf zurückzuführen sein, daß die Infiltrate durch Bakterienemboli hervorgerufen sind.

Da die Mäuse mit einer großen Menge Tbb. infiziert wurden und sich bei den nicht mit Cortison behandelten Tieren außer Tbb. keine Bakterien finden lassen, liegt es nahe, alle umschriebenen Zellansammlungen für Reaktionen auf die Tbb. zu halten. Da es bei der weißen Maus jedoch keine spezifischen Reaktionen auf Tbb. gibt (G r ü n u. K l i n n e r 10) und Infiltrate der periportalen Felder der Leber auch bei uninfizierten Mäusen zu finden sind (10), können - besonders bei der Leber - nur die Veränderungen mit Sicherheit als Reaktionen auf Tbb. aufgefaßt werden, bei denen sich Tbb. nachweisen lassen.

Tbb. sind, wie bei intraperitonealer Injektion von 1 mg Tbb. pro Tier zu erwarten ist, bei den Tieren aller Gruppen zu finden. Es sind jedoch nicht immer die gleichen Organe befallen. Lunge und Milz zeigen in ihrem Tbb-Befall eine Abhängigkeit von der Behandlung:

in der Lunge sind Tbb. nur bei den Gruppen zu finden, die mit Cortison behandelt wurden. Sie liegen teils frei oder von Epithelien phagozytiert in den Alveolen oder in den Alveolensepten intra- und extrazellulär.

In der Milz lassen sich außer bei Gruppe III a Tbb. fast nur in den Retikulumknötchen feststellen, die als Reaktionen auf die Tbb. aufgefaßt werden können. Diese Retikulumknötchen fehlen bei Cortisonbehandlung, während Tbb-reiche Auflagerungen der Milzkapsel besonders häufig bei Cortisonbehandlung zu finden sind.

In Leber und Niere findet man Tbb. in Phagozyten nur sehr selten. Bei der Niere konnten Tbb. frei in den Kanälchen, in Glomerulischlingen und in den Tubuliepithelien ohne irgendwelche Reaktionen gefunden werden.

Die deutlichsten Reaktionen auf Tbb. zeigt die Leber. In ihren zellulären Knötchen sind meistens Tbb. zu finden, nur in den ganz kleinen nicht, was daran liegen kann, daß hier beim Schnitt ein größeres Knötchen an der Peripherie getroffen wurde, in dessen Zentrum sich Tbb. befinden. Die Knötchen bestehen bei den Gruppen I, II und III vorwiegend aus Fibroblasten, die einige - bei der Gruppe I völlig zerstörte, bei den Gruppen II und III oft wenig veränderte - Tbb-haltige Leberzellen umgeben. Die Fibroblasten sind oft glasig und haben eine gewisse Ähnlichkeit mit Gallengangepithelien.

Bei der Gruppe I trat außerdem jeweils in einem großen Bezirk eine Tbb-reiche Granulation auf, die mitten im Lebergewebe liegt.

Bei der Gruppe II a bestehen die Knötchen nicht nur aus Fibroblasten, sondern sie enthalten auch in größerer Zahl Leukozyten und kleine mononucleäre Zellen. Außerdem ist ein Gebilde zu sehen, das bei der Darstellung der histologischen Befunde als "Tuberkel" bezeichnet wurde. Ein gleiches Gebilde ist auch bei der Gruppe I in der Leber zu finden, in einigen Fällen auch pararenal und an der Milzkapsel. Diese Gebilde lassen sich als

Gewebsnekrosen erkennen, in deren Mitte sich große Mengen Tbb. und degenerierte Fibroblasten befinden, die von einem Ring von Fibroblasten umgeben sind, der nach außen hin einen Rand der Nekrose frei läßt. Der ganze nekrotische Bezirk setzt sich vom umgebenden Gewebe scharf ab.

Tbb. und Reaktionen auf sie sind auch außerhalb der Organe anzutreffen. Die Kapsel von Leber und Milz trägt von Fibroblasten durchwachsene Auflagerungen, die keine Leukozyten enthalten, aber sehr reich an Tbb. sind. Die Tbb. liegen zum größten Teil in den Fibroblasten und zeigen oft Vermehrungsstadien. Das gleiche Bild bietet bei allen Gruppen (außer Gruppe I a und III) in einigen Fällen das pararenale Fettgewebe. An Stellen, die stark von Tbb. befallen sind, hat das Fettgewebe die gleiche Beschaffenheit wie die Kapselauflagerungen angenommen.

Neben den Zellknötchen und Infiltraten sind bei Leber, Niere und Lunge auch Veränderungen festzustellen, die das Parenchym selbst betreffen: die Veränderungen des Leber- und Nierengewebes unter der Kapsel, die Lebernekrosen und die nichtinfiltrativen Veränderungen der Lunge.

Bei der Leber sind die bereits beschriebenen Veränderungen unter der Kapsel bei der Gruppe I am stärksten ausgeprägt. Die gleichen Veränderungen sind bei dieser Gruppe auch in größeren Bezirken um die Gefäße festzustellen.

Bei der Gruppe II sind die Veränderungen wesentlich geringer. Bei der Gruppe III fehlen sie ganz. Dafür traten bei dieser Gruppe ausgedehnte, ziemlich frische Nekrosen auf, in denen vereinzelt Tbb. liegen.

Auch bei der Gruppe III a sind Nekrosen regelmäßig anzutreffen, jedoch sind sie hier oft dünn infiltrierte und enthalten Fibroblasten.

Bei den mit Cortison allein oder zusätzlich behandelten Gruppen sind die Veränderungen unter der Kapsel nicht festzustellen. Häufig ist jedoch ein großer Teil der Leberzellen schwammig verändert und vacuolenhaltig.

Auch bei der Niere sind die Veränderungen unter der Kapsel bei der Kontrollgruppe I am stärksten.

Bei den mit STH und bei den mit WFP behandelten Gruppen (II, II a, III, III a) sind diese Veränderungen geringer, in den zentraler gelegenen Abschnitten der Rinde sind bei diesen Gruppen die Nierenkanälchen ohne Lichtung.

Bei der Milz sind rote und graue Pulpa nur bei den Gruppen I und III a gut abgrenzbar. Bei den anderen Gruppen sind rote und graue Pulpa mehr oder weniger vollständig miteinander vermischt. Bei der Gruppe III bilden in 2 Fällen ausgedehnte, ringförmige Nekrosen die Begrenzung der Follikel.

Bei der Lunge sind bei allen Gruppen (außer Gruppe III a) die Alveolensepten mehr oder weniger stark verdickt und reich an Leukozyten und autochthonen Zellelementen. Da die Knötchen in der Lunge von den Septen ausgehen, - sie bestehen aus durch großen Zellreichtum sehr stark aufgetriebenen Septen - kann der Zellreichtum, wenn er an umschriebenen Stellen besonders stark

ist, als eine Vorstufe der Knötchen angesehen werden. Blutungen traten auf bei den Gruppen I, I a u. II a. Besonders stark sind sie bei der Gruppe I a, wo sie in Verbindung mit starker Hyperämie auftraten.

Bei der Gruppe II a traten Epithelablösungen in ausgedehnten Bezirken auf.

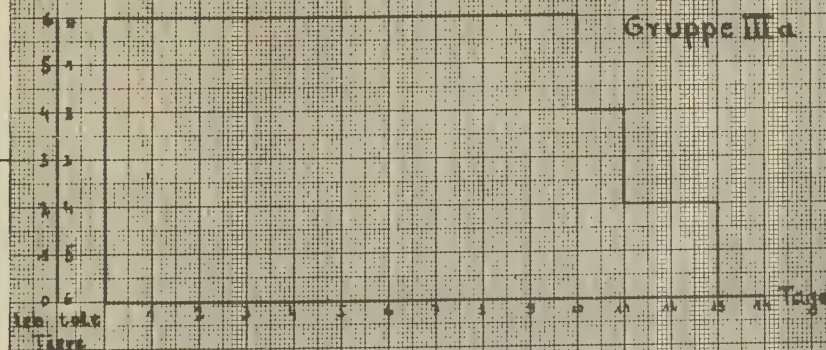
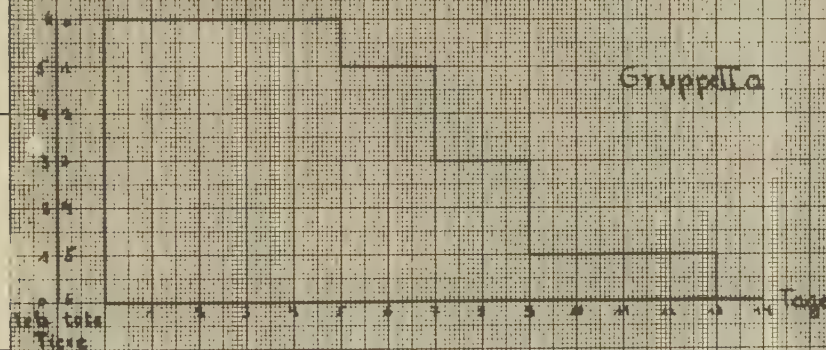
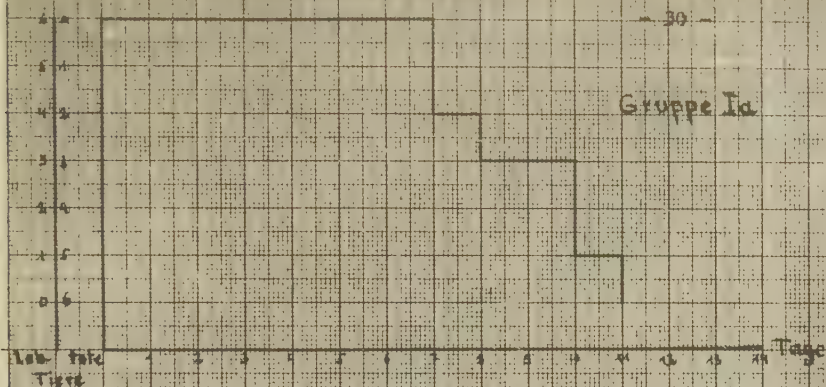
Die Gruppe III a zeigt ein fast normales Bild.

Die Abszesse und entzündlichen Veränderungen unter der Haut der Injektionsstelle bei den mit STH und WFP behandelten Tieren sind, wie ergänzende Versuche gezeigt haben, auf das Lösungsmittel (n/10 HCl + Acetatpufferlösung pH 4,6) zurückzuführen. Irgendwelche Veränderungen an den Organen (Leber, Milz, Niere, Lunge) traten bei den nichtinfizierten und nur mit dem Lösungsmittel 18 Tage lang behandelten Tieren des ergänzenden Versuchs nicht auf.

Ob es sich bei den in den Zellen des Corium und auch an anderen Stellen intrazellulär liegenden typisch Tb-roten, säurefesten, kurzen, ovalen Partikeln um irgendeine Form oder Abart von Tbb. handelt, eventuell um abazilläre Formen (14) oder um irgendwelche Kunstprodukte, kann im Rahmen dieser Arbeit nicht entschieden werden. Auch bei den säurefest leuchtend rot gefärbten Gewebsbezirken und Gefäßinhalten ist ein Zusammenhang mit Tbb. zweifelhaft. Auffallend ist jedoch, daß sich in den rot gefärbten Bezirken der Milz und der Retikulumknötchen der pararenalen Lymphknoten Tbb. mit unscharfen Konturen und von abnormer Form finden.

Absterbekurven

- 30 -



BESPRECHUNG DES VERSUCHS UND DER ERGEBNISSE

Während bei intravenöser Infektion die Tbb. , bevor sie in den großen Kreislauf gelangen, das Kapillarsystem der Lunge passieren müssen, dürften bei i n t r a p e r i t o n e a l e r Infektion die Tbb zum großen Teil in Gefäße des Pfortaderkreislaufs eindringen und in der Leber festgehalten werden. Die Tbb, die sich in der Lunge, im retroperitonealen Raum und - sofern es sich um solche handelt - in der Haut befinden, können sowohl die Leber passiert haben, als auch in Gefäße eingedrungen sein, die nicht zum Pfortadersystem gehören. In das pararenale Gewebe, in dem sie oft in Massen vorhanden sind, sind sie wahrscheinlich dadurch gelangt, daß tuberkulöse Bauchfellprozesse in den retroperitonealen Raum durchgebrochen sind.

Bei intravenöser Infektion sind Tbb am zahlreichsten und pathologische Veränderungen am stärksten ausgeprägt in der Lunge (10). Bei dem dieser Arbeit zugrunde liegenden Versuch sind bei intraperitonealer Infektion Tbb nur in der Leber bei allen Gruppen zu finden, die Zellknötchen in der Leber stets zahlreicher als in den anderen Organen.

Für das Zustandekommen der Zellknötchen sind verschiedene Möglichkeiten denkbar:

- 1.) Die Knötchen können auftreten als Reaktionen auf den Fremdkörpercharakter der Tbb.
- 2.) Sie können hervorgerufen sein durch von den Tbb ausgeschiedenen Stoffen (Gifte).
- 3.) Sie können hervorgerufen sein durch Zerfallsprodukte der von den Tbb zerstörten Zellen.

Das Fehlen der Zellknötchen kann bedingt sein:

- 1.) Durch das Fehlen von Erregern.

Bei Anwesenheit von Erregern:

- 2.) Durch Hemmung der zellulären Infektabwehr (Cortison).
- 3.) Durch Verhinderung des Freiwerdens von Giften aus den Erregern (Tbb) oder durch Herabsetzung oder Aufhebung der Empfindlichkeit des Organismus gegen die Gifte.
- 4.) Durch Verhinderung des Zerfalls der von Tbb befallenen Zellen.

Das Fehlen der zellulären Knötchen nach Cortisonbehandlung kann auf die Hemmung der zellulären Infektionsabwehr zurückgeführt werden. (Nur um massige Bakterienansammlungen traten Infiltrate auf.) Das vorzeitige Absterben der mit Cortison behandelten Tiere kann durch die Hemmung der zellulären Infektionsabwehr nur in soweit erklärt werden als es durch Infektion mit Nicht-Tbb bedingt ist.

Wenn man sich nämlich der Auffassung von Grün und Klinner anschließt, die in einer grundsätzlichen Arbeit über die experimentelle Tuberkulose der weißen Maus (10) nachgewiesen zu haben glauben, daß die Tbb in den Saftspalten zugrunde gehen, während sie sich in den Phagozyten - gleichsam im Schutze des Protoplasma - vermehren, muß man erwarten, daß die Tuberkulose bei den mit Cortison behandelten Tieren günstiger verläuft als bei den unbehandelten, zumal das Cortison als unerläßlich für die Entfaltung und Erhaltung einer normalen Resistenz des Organismus gegen die Giftstoffe des Tb angesehen wird (11).

Bei den Gruppen Ia und IIa sprechen die Bakterienemboli und die von ihnen ausgehenden Prozesse, bei der Gruppe IIa auch die Pilzrasen in der Lunge dafür, daß der Tod nicht durch die Tbb, sondern durch andere Erreger erfolgt ist, die sich unter der Cortisonbehandlung ausbreiten konnten.

Bei der Gruppe III a, die von den Cortisongruppen die längste Absterbezeit aufweist, lassen sich weder Zellknötchen noch pyämische Metastasen und außer Tbb in den Organen keine Erreger finden. Die Tbb, die bei einigen Fällen in großen Mengen im Gewebe liegen, liegen bei der Leber und der Niere zum Teil in den Parenchymzellen. (Die intrazelluläre Lage der Tbb ließ sich bei den 7,5-10 my dicken Schnitten bei 1100 facher Vergrößerung durch Einstellen verschiedener Tiefen mit der Mikrometerschraube am Biokularmikroskop gut erkennen.) Die Parenchymzellen, in denen die Tbb, die oft Vermehrungsstadien zeigen, liegen, sind nicht einmal stark verändert. Die Tuberkulose dürfte also bei dieser Gruppe nicht allein für das Absterben nach 11 Tagen verantwortlich sein, zumal die weiße Maus gegen das Tbb-Gift sehr unempfindlich zu sein scheint (10). Die Lebernekrosen, die bei dieser Gruppe zu finden sind, traten auch bei der Gruppe III, die den Versuch überlebte auf, sogar in viel stärkerem Maße als bei der Gruppe III a. Wodurch die Lebernekrosen eigentlich bedingt sind, ob toxische Schädigung oder Gefäßverschlüsse oder etwas anderes die Ursache ist, konnte nicht festgestellt werden. Tbb scheinen nicht dafür verantwortlich zu sein, da sie in den Nekrosen entweder fehlen oder, wenn sie in ihnen auftreten, nicht zahlreicher sind als im übrigen Lebergewebe. Angesichts dieses Sachverhalts bei der Gruppe III a muß die Frage gestellt werden, ob das hochdosierte Cortison allein durch seine Wirkung als Glucocorticoid den Tod der Tiere verursacht haben kann.

Für die geringe Zahl der zellulären Knötchen nach der Behandlung mit STH und mit WFP ist eine sichere Erklärung nicht möglich.

Da in der Literatur die günstige Wirkung des STH auf die Infektabwehr durch die fördernde Wirkung des STH auf die Bildung von Granulationsgewebe, das den bakterienhaltigen, kranken Gewebsbezirk gleichsam einmauert, erklärt wird, war zu erwarten, daß nach STH-Behandlung die zelluläre Reaktion auf die eingebrachten Tbb besonders stark ist. Dies konnte jedoch bei dem durchgeführten Versuch nicht beobachtet werden. Dafür, daß durch besonders starke Granulationen auf der Serosa der Bauchorgane den Tbb das Eindringen in Gefäße und Organe erschwert wurde - die geringe Zahl der Knötchen könnte dann auf die geringe Zahl der Tbb zurückgeführt werden - besteht kein Anhalt.

Die zellulären Knötchen in der Leber sind nicht zahlreicher und nicht größer als bei der unbehandelten Kontrollgruppe. Die Knötchen in der Lunge haben sogar erheblich an Zahl und Größe abgenommen.

In den Knötchen der Leber ist jedoch der Zerfall von Parenchymzellen im Vergleich zur Kontrollgruppe geringer. Außerdem sind die anderen Veränderungen des Leber- und Nierengewebes, die die Parenchymzellen betreffen, wesentlich geringer als bei der Kontrollgruppe.

Es ist möglich, daß nach STH-Behandlung die Parenchymzellen gegen die Tbb widerstandsfähiger sind, in nur geringer Zahl zerfallen und somit den Tbb das weitere Vordringen erschweren und daß durch das Fehlen des Zellzerfalls kein Anlaß zur Bildung der Knötchen gegeben wird. Nach den Beobachtungen, die bei dem Versuch gemacht werden konnten, sind die aus fibroblastenartigen Zellen bestehenden Knötchen keine Reaktion auf die Tbb selbst, sondern Reaktionen auf die von Tbb zerstörten Parenchymzellen. Die Knötchen sind nämlich umso größer und zellreicher, je stärker die Veränderungen der von Tbb befallenen Parenchymzellen sind. Da, wo von Tbb befallene Parenchymzellen weitgehend erhalten sind, (Abb. 12 u. 13) traten trotz zahlreicher Tbb keine Zellknötchen auf.

Infiltrate, die vorwiegend aus Leukozyten und kleinen mononucleären Zellen bestehen, sind fast nur bei den mit Cortison behandelten Tieren zu finden, die alle vorzeitig gestorben sind. Sie liegen meistens unmittelbar neben den Gefäßen der Leber. Leukozyten sind in ihnen umso zahlreicher, je früher die Tiere gestorben sind. Die Leukozyten dürften demnach die erste Reaktion auf die Tbb selbst sein, was auch Grün und Klinner (10) annehmen, die beobachten konnten, daß nach intravenöser Infektion in die Lungengefäße gelangte Tbb-Klümpchen schon nach kurzer Zeit von Leukozyten aufgesprengt werden, die danach wieder verschwinden.

Bei Behandlung mit WFP konnte in Verbindung mit Cortison ein völliges Fehlen der Zellknötchen in den Organen und im Vergleich mit den anderen mit Cortison behandelten Gruppen ein günstiger Einfluß auf die Überlebenszeit (Verlängerung um $1/3$) festgestellt werden.

Nach ausschließlicher Behandlung mit WFP wurde ein Rückgang der Zellknötchen in der Lunge im gleichen Ausmaß wie nach STH-Behandlung festgestellt. Bei der Leber waren die Zellknötchen,

deren Zahl sich nach STH-Behandlung nicht geändert hatte, auf die Hälfte zurückgegangen. Für die Erklärung des Rückgangs der Zellknötchen kann das über die STH-Behandlung Gesagte gelten. Es besteht der Eindruck, daß die Wirkung der WFP auf die Organveränderungen der Tb-infizierten weißen Maus auf dem gleichen Prinzip beruht wie die des STH, in ihrer Quantität jedoch stärker ist.

ZUSAMMENFASSUNG

Mit Tuberkelbakterien (Tbb) intraperitoneal infizierte weiße Mäuse wurden mit STH und Wachstumswirksamer Fraktion aus Plazenten (WFP) behandelt, um zu untersuchen, ob und worin sich die Wirkung der WFP auf Infektionen von der des STH unterscheidet.

Da dem STH eine dem Cortison entgegengesetzte Wirkung auf den Entzündungsvorgang zugesprochen wird, wurde STH und WFP auch zusammen mit Cortison gegeben, um festzustellen, ob WFP ebenfalls in der Lage ist, die hemmende Wirkung des Cortison auf die Infektionsabwehr auszugleichen.

Zu jeder Versuchsgruppe wurde ein Kontrollversuch durchgeführt. Nach 18 Tagen wurden die Tiere getötet.

Bei histologischer Untersuchung von Leber, Milz, Lunge, Niere, Nebenniere und Herz konnte folgendes festgestellt werden:

- 1.) Typische Tuberkel treten bei der weißen Maus nicht auf.
- 2.) Die einzelnen Organe reagieren auf die Tbb nicht in der gleichen Weise.
- 3.) Die Nebennierenrinde weist bei der Kontrollgruppe große Bezirke auf, in denen die Zellen pflanzenzellartig sind (Paraffinschnitt). Bei den mit STH und WFP behandelten Tieren sind diese Bezirke nur wenig ausgedehnt.
- 4.) Die Veränderungen der einzelnen Organe änderten sich bei Behandlung nicht in ihrer Art, sondern nur in ihrer Stärke.
- 5.) Die unbehandelte Kontrollgruppe weist die stärksten Veränderungen auf, die mit WFP behandelte die geringsten.
- 6.) Die Mäuse, die mit Cortison behandelt wurden, starben vor Beendigung des Versuchs. Die Absterbezeit der mit Cortison und WFP behandelten Gruppe ist um $\frac{1}{3}$ länger als bei den beiden anderen Gruppen.
- 7.) Das vorzeitige Absterben der mit Cortison und der mit Cortison + STH behandelten Tiere kann auf eine durch das Cortison möglich gewordene Pyämie zurückgeführt werden.
- 8.) Das vorzeitige Absterben der mit Cortison + WFP behandelten Gruppe kann aus dem histologischen Befund nicht erklärt werden.
- 9.) Auffällig ist, daß nicht nur das Cortison, sondern auch STH und WFP Zahl und Größe der aus Fibroblasten bestehenden Knötchen herabsetzten.
- 10.) Der Rückgang der Zellknötchen bei STH-Behandlung und bei Behandlung mit WFP wird mit einer Steigerung der lokalen Resistenz durch diese Substanzen erklärt.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1.) Ducommun, P.u.S: Sur l'action de la somatotrophine hypophysaire dans la prévention des infections favorisées par la surdosage en Cortison.

Les Annales d'Endocrinologie 14,765-771,1953.
- 2.) Taubenhaus, M.u.Amromin, G.D: The effects of the hypophysis, thyroid, sex steroids, and the adrenal cortex upon granulation tissue.

The Journal of Laboratory and clinical Medicine 36,7-18,1950
- 3.) Friebel, H: Über den Einfluß des Cortison auf die Phagozytoseleistung der Makrophagen.

Arch. experimenteller Path. u. Pharmakol. 216,506-514,1952.
- 4.5.6.) Moeschlin, S., Zurukzglu, W., Grabbe, J: Untersuchungen über den Einfluß von Cortison und ACTH auf die Phagozytose der Leukozyten und Makrophagen.

Acta haematologica 9,277-288,1953.
- 7.) Verzar, F.: Lehrbuch der Inneren Sekretion.

Verlag Ars Medici, Lüdin AG.Liestal, 1948,483 S.
- 8.) Opsal, J.: Yale J. Biol. and Med. 21,255, 1949.
- 9.) Ducommun, P.u.S.: Effet de l'ACTH sur la formation et l'évolution des granulomes à cellules géantes chez la rat.

Acta Endocrinologica 7,91-103, 1951.
- 10.) Grün, H., Klinner, W.: Die experimentelle Tuberkulose der weißen Maus.
- 11.) Tonutti, E., Fetzner, S: Einfluß von Desoxycorticosteron und Cortison auf das Resistenzvermögen gegen Giftstoffe des Tuberkelbazillus

Münchener Medizinische Wochenschrift 1952,2161-2168.
- 12.) Kludas, M., Stöss, B.: Histologisch nachweisbare Organ- und Gewebeveränderungen nach Injectionen von Plazentaextrakt im Tierversuch.

Deutsches Medizinisches Journal 4,149-150.

- 13.) Boistesselin, R. du, Brux, J. de : Etude histologique et
histochemique du tissu de
granulation sous l'influence de la therapeutique tissulaire;
comparaison avec l'action de la Cortison.

La Presse médical 1953,168-179.

- 14.) Bassermann, J.: Zur Frage der Häufigkeit mycobakterieller
Verzweigungsformen in der Pathogenese der
Tuberkulose.

Tuberkulose-Arzt 8,754-755,1954

- I.) Selye, H.: Protection by somatotropic hormone (STH) against
experimental tuberkulosis.

The journal of clinical endocrinology and metabolism
12,973-974, 1952

- II.) Selye, H.: Role of somatotrophic hormone in the production
of malignant nephrosclerosis, periarteritis nodo-
sa, and hypertensive disease.

British medical journal 2,263-270, 1951

- III.
IV.) Selye, H.: 1 Annual Report of Stress.

Acta Med. Publ. Montreal 1951

- V.) Selye, H.: The influence of STH, ACTH, and cortisone upon
resistance to infection.

The canadian Medical Associations journal 64,489-494, 1951.

Lebenslauf

Ich wurde am 16. 4. 1932 in Mainz geboren. Nach den 4 Grundschuljahren besuchte ich das humanistische Gymnasium in Mainz und bestand im März 52 das Abitur. Im Sommersemester 52 immatrikulierte ich mich an der Mainzer Universität, legte nach 4 Semestern die ärztliche Vorprüfung ab, studierte weiter in Mainz Medizin und beendete am 6.6.1957 das medizinische Staatsexamen.

